

労災疾病臨床研究事業費補助金
職業性胆管癌に対する総合的診断法の確立
研究代表者 久保正二

研究結果の概要

研究目的と方法

1,2-ジクロロプロパン (1,2-DCP) やジクロロメタン (DCP) の曝露によると推定されている職業性胆管癌の臨床像、臨床検査所見、病理学的所見および分子生物学的特徴を検討し、職業性胆管癌の特徴と発癌メカニズムの解明および新規バイオマーカーを検討する。さらに、曝露状況に関連した標準化罹患比 (SIR) の算出、健康診断結果の解析により、職業性胆管癌の総合的診断法を確立する。また、職業性胆管癌に対する適切な治療法や新たな治療法について検討する。

結果

(1) 印刷事業場 S 社の元および現従業員 72 名の検診において、4 例が職業性胆管癌と診断された。塩素系有機溶剤曝露時に、頭痛、嘔気、嘔吐、皮膚炎などの症状がみられた。

(2) 職業性胆管癌症例では胆管癌診断時、 γ -GTP、AST、ALT 値が上昇していた。また、胆管癌診断の数年前よりそれらは上昇していた。腫瘍マーカーのうち血清 DUPAN-2 値の成績が最も良好であった。

(3) 職業性胆管癌症例の画像診断上、肝内腫瘤像、胆管内腫瘤像、癌による胆管閉塞とその末梢胆管の拡張像に加えて、癌による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。この特徴的な所見は原発性硬化性胆管炎 (PSC) と類似していた。これらから職業性胆管癌のスクリーニングには腹部超音波検査が、CT、MRI は腫瘤像や特徴的な胆管像の検出に有用であると考えられた。FDG-PET は職業性胆管癌のステージングには有用であるが、前癌病変あるいは早期癌病変に対する有用性は乏しいと考えられた。

(4) 職業性胆管癌症例の病理所見では、広範囲の胆管に慢性胆管傷害、前癌病変や早期癌病変である Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN)、Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) がみられた。 γ -H2AX による免疫組織学的検討では、ほぼ正常に見える胆管、慢性胆管傷害、BilIN、IPNB および浸潤癌に陽性で、S100P による免疫組織学的検討では、BilIN、IPNB と浸潤癌で陽性であり、BilIN や IPNB の段階で癌化がみられた。すなわち、職業性胆管癌症例では広範囲の胆管で DNA 傷害がみられ、慢性胆管傷害から BilIN や IPNB の前癌病変を経て、浸潤癌に至る多段階発癌過程を示していた。

(5) 職業性胆管癌の胆管硬化は胆管狭窄や閉塞に伴う 2 次性線維化とは異なることが示唆され、DCM や 1,2-DCP の曝露終了から長期間を経ても胆管および胆管周囲に慢性炎症が持続していると考えられた。また、職業性胆管癌の多段階発癌の過程において DNA メチ

ル化異常が蓄積し、エピジェネティックな発癌の素地が形成されていると考えられた。

(6) CYP2E1 は肝細胞に恒常的に発現し、肝内外の胆管上皮に発現は認められなかった。GST T1-1 は肝細胞に加えて肝内外の胆管上皮に明瞭な発現がみられたことから、GST T1-1 により胆管で DCM の有害な中間代謝物が形成され、胆管癌発生に関連したことが示唆された。

(7) 職業性胆管癌症例と通常型胆管癌を比較したところ、若年、 γ -GTP 高値、癌を伴わない限局性胆管拡張像や乳頭状増殖像、胆管内発育型肝内胆管癌、BiIN、IPNB、慢性胆管傷害像などの臨床病理学的所見は職業性胆管癌に特徴的であることが判明した。

(8) 職業性胆管癌切除例では術後合併症が高頻度に発症し、慢性胆管傷害が影響している可能性が考えられた。術後多中心性再発をきたすため、長期間の経過観察が必要である。

(9) 胆汁中チオール分析では酸化型グルタチオンが多く、酸化ストレスや慢性炎症を反映している可能性があった。また、2次胆汁酸が多い傾向にあった。

(10) 職業性胆管癌の浸潤癌と前癌病変の体細胞変異を解析したところ、高頻度に体細胞変異数がみられ、特徴的なストランドバイアスや三塩基配列の変異 (GpCpY to GpTpY) がみられた。ネズミチフス菌を用いた実験により、臨床例で観察された変異パターンの一部を再現した。この特徴的な変異プロファイルが職業性胆管癌のゲノムバイオマーカーになり得ると考えられた。

(11) 職業性胆管癌では PD-L1 の発現亢進がみられ、腫瘍間質に浸潤する PD-1 陽性を示すリンパ球数も多かった。職業性胆管癌は PD-1/PD-L1 を介して腫瘍免疫を回避しており、抗 PD-1 抗体を用いたがん免疫療法の効果が期待できる。

(12) 1,2-DCP と DCM の曝露状況の検討から、それらの累積使用量と胆管癌発癌が関連していた。

以上の所見から、職業性胆管癌の診断には、1,2-DCP や DCM の曝露歴、自覚症状などの病歴、肝機能障害 (γ -GTP、AST、ALT など) と腫瘍マーカー (CA19-9、DUPAN-2) の上昇、腫瘍像に加えて限局性肝内胆管拡張像などの PSC に類似した特徴的な画像、胆管内発育型肝内胆管癌や乳頭型肝外胆管癌、DNA 傷害を伴う慢性胆管傷害、BiIN および IPNB 病変などの病理所見、胆管周囲の高度の線維化、DNA メチル化亢進、高頻度の体細胞変異、ストランドバイアス、特徴的な三塩基配列の変異などの遺伝子異常などが重要な所見となると考えられる。

職業性胆管癌のスクリーニングには肝機能検査、腫瘍マーカーの測定および腹部超音波検査が有用で、それらに異常所見が見られた場合、続いて行われる CT や MRI による画像診断、生検や細胞診による核的診断と FDG-PET による進行度診断が必要となる。

職業性胆管癌の治療においては術後合併症が多いことと、広範囲の胆管の高い発癌ポテンシャルに起因する多中心性再発が問題となる。高体細胞変異数などの遺伝子学的特徴に関連して、職業性胆管癌は PD-1/PD-L1 を介して腫瘍免疫を回避していると考えられ、抗 PD-1 抗体を用いたがん免疫療法が新たな治療法として期待される。